

Rec'd PCT/JP

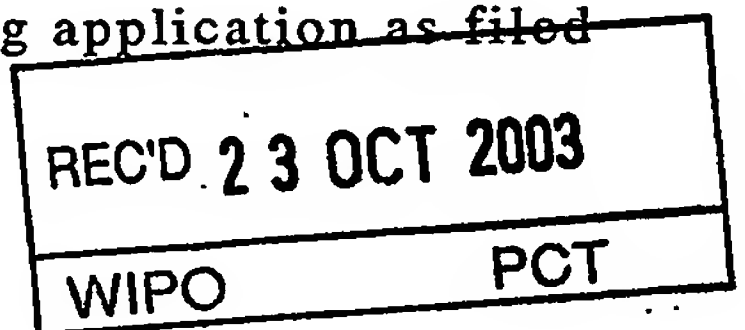
02 MAR 2005  
PCT/JP 03/11338

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

05.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.



出願年月日  
Date of Application: 2002年 9月 6日

出願番号  
Application Number: 特願2002-261226  
[ST. 10/C]: [JP 2002-261226]

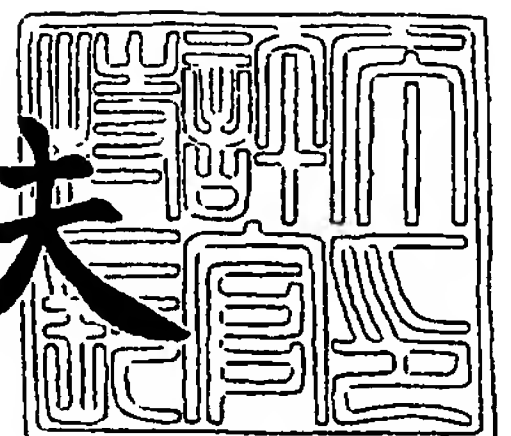
出願人  
Applicant(s): 有限会社デ・ウエスタン・セラピテクス研究所  
日本新薬株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



Best Available Copy

出証番号 出証特2003-3083207

【書類名】 特許願

【整理番号】 185078

【提出日】 平成14年 9月 6日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/44 ADV

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県名古屋市天白区音聞山 6 0 7 番地

    【氏名】 日高 弘義

【発明者】

    【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新  
薬株式会社内

    【氏名】 松田 真人

【発明者】

    【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新  
薬株式会社内

    【氏名】 加藤 文敬

【特許出願人】

    【識別番号】 599118539

    【住所又は居所】 愛知県名古屋市昭和区八事本町 1 0 0 番地 3 2

    【氏名又は名称】 有限会社デ・ウエスタン・セラピテクス研究所

【特許出願人】

    【識別番号】 000004156

    【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地

    【氏名又は名称】 日本新薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100062144

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 青山 葆

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086405

【弁理士】

【氏名又は名称】 河宮 治

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100068526

【弁理士】

【氏名又は名称】 田村 恭生

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100103230

【弁理士】

【氏名又は名称】 高山 裕貢

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0100012

【プルーフの要否】 要

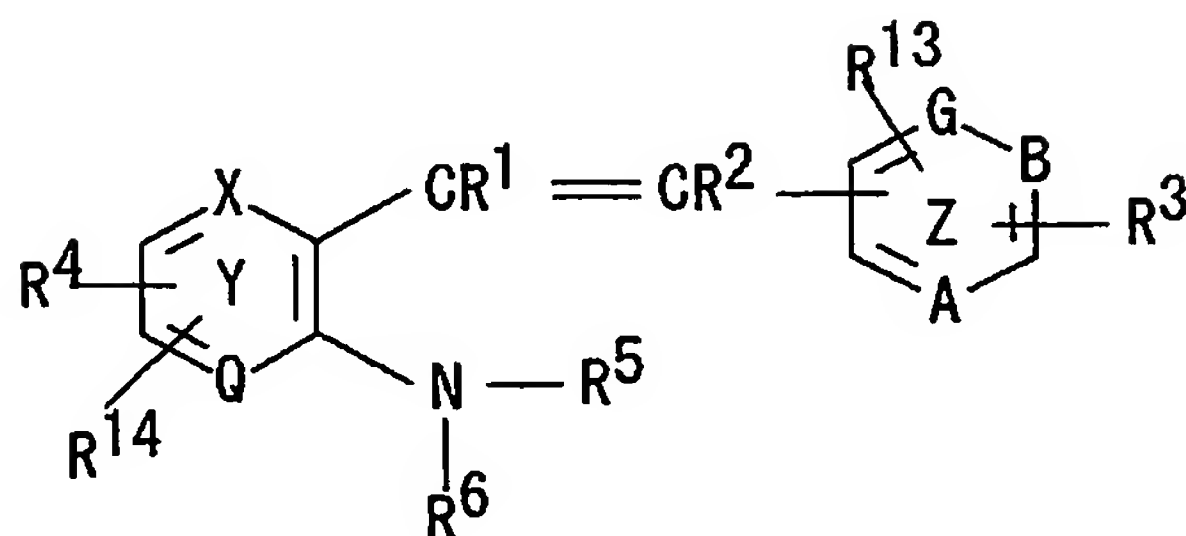
【書類名】 明細書

【発明の名称】 抗癌剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I) :

【化1】



[I]

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって水素、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアシル、シアノまたは-COOR (Rは水素または炭素数1～6のアルキル) であり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、同一または異なって水素、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数1～6のハロゲノアルコキシ、炭素数1～6のアシル、炭素数1～6のアシルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、炭素数1～6のアシルアミノ、炭素数1～6のアミノアルコキシ、またはアルキル部分の炭素数が1～6のモルホリノアルコキシであるか、またはR<sup>3</sup>とR<sup>13</sup>およびR<sup>4</sup>とR<sup>14</sup>は独立してそれぞれ一緒になってメチレンジオキシを形成してもよく、

R<sup>5</sup>は、①水素、②ハロゲン、アミノ、炭素数1～6のモノアルキルアミノ、炭素数1～6のジアルキルアミノ、モルホリノ、炭素数1～6のアルコキシ若しくはヒドロキシで置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル、③ハロゲンで置換されていてもよい炭素数2～6のアルケニル、④炭素数2～6のアルキニル、または⑤炭素数1～6のアシルであり、

R<sup>6</sup>は、①炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよい炭素数7～11のアロイル、または②炭素数1～6

のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数1～6のハロゲノアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ若しくはハロゲンで置換されていてもよい炭素数6～10のアリールスルホニルであり、

A、B、G、QおよびXは、同一または異なってN、CH、N→OまたはN<sup>+</sup>-(R<sup>7</sup>)E<sup>-</sup>(ここに、R<sup>7</sup>は炭素数1～6のアルキルまたは炭素数7～14のアリールアルキル、E<sup>-</sup>はハロゲンイオン、塩素酸イオン、硝酸イオン等の陰イオンである)を表す。

但し、A、B、Gが同時にNである場合およびA、B、G、Q、Xが同時にCHである場合は除く。また、A、B、G、Q、XがN→OまたはN<sup>+</sup>-(R<sup>7</sup>)E<sup>-</sup>である場合、Y環のXまたはQの一方のみ、および/またはZ環のA、B、Gいずれか1つのみがN→OまたはN<sup>+</sup>-(R<sup>7</sup>)E<sup>-</sup>である。]

で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を含有する、他の抗腫瘍薬と組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬組成物。

【請求項2】 式(I)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がともに水素であり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>が同一または異なって水素、炭素数2～4のアシル、ハロゲンまたはヒドロキシ、R<sup>5</sup>が水素、ヒドロキシで置換された炭素数1～3のアルキル、または炭素数2～4のアシルであり、R<sup>6</sup>が炭素数1～3のアルコキシで置換されたフェニルスルホニルであり、Y環がフェニルであり、そしてZ環が4-ピリジルまたはそのN-オキシドである化合物またはその製薬的に許容される塩を含有する、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 式(I)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がともに水素であり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>が同一または異なって水素、アセチル、フッ素またはヒドロキシであり、R<sup>5</sup>が水素、ヒドロキシで置換されたエチル、またはアセチルであり、R<sup>6</sup>がメトキシで置換されたフェニルスルホニルであり、Y環がフェニルであり、そしてZ環が4-ピリジルまたはそのN-オキシドである化合物またはその製薬的に許容される塩を含有する、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】 式(I)で示される化合物が(E)-4-[2-[2-[N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]フェニル]エテニル]ピリジン、(E)-4-[2-[2-[N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル]

—  
] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1-オキシド、(E)-4-[2-[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1-オキシド、(E)-4-[2-[2-[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン、(E)-4-[2-[2-[2-[N-アセチル-N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1-オキシド、および (E)-4-[2-[2-[N-アセチル-N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジンの中から選択される化合物またはその製薬的に許容される塩である、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】 他の抗腫瘍薬が白金化合物、トポイソメラーゼ作用薬、微小管作用薬および抗腫瘍抗生物質の中から選ばれる、請求項1から4までのいずれか記載の医薬組成物。

【請求項6】 他の抗腫瘍薬と同時に投与される、または他の抗腫瘍薬とともに含有する、請求項1から5までのいずれか記載の医薬組成物。

【請求項7】 他の抗腫瘍薬が逐次的に併用される、請求項1から5までのいずれか記載の医薬組成物。

【請求項8】 式(I)で示される化合物(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義)またはその製薬的に許容される塩を含有する製剤、および他の抗腫瘍薬を含有する製剤を含む、悪性腫瘍を処置するための併用投与用キット。

【請求項9】 式(I)で示される化合物(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義)またはその製薬的に許容される塩を含有する、悪性腫瘍に対する放射線療法と組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬組成物。

【請求項10】 放射線療法を施すと同時に投与される、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】 放射線療法を施す前または後に投与される、請求項9記載の医薬組成物。



**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は悪性腫瘍を処置するための医薬組成物に関する。さらに詳しくは、本発明は、特定のアミノスチルバゾール誘導体またはその製薬的に許容される塩を含有する、化学療法および／または放射線療法と組み合わせて投与される、悪性腫瘍を処置するための医薬組成物に関する。

**【0002】****【発明の背景】**

悪性腫瘍を処置するための抗腫瘍薬は作用機序等に基づき、アルキル化薬、トポイソメラーゼ作用薬、代謝拮抗薬、微小管作用薬、抗腫瘍抗生物質、植物アルカロイド、ホルモン剤、酵素製剤および白金化合物等に分類される。

悪性腫瘍の治療には、多種類の抗腫瘍薬を組合わせて使用する多剤併用投与が一般的である。抗腫瘍薬を組合わせて使用する最大の意義は、莫大な数( $1\text{cm}^3$ あたり約 $10^9$ 個)の腫瘍細胞のもつ多様性に対処することにある。つまり、膨大な数で存在する腫瘍細胞の中には抗腫瘍薬に対する感受性や耐性が様々に異なっている細胞亜群が含まれており、単独の抗腫瘍薬による治療ではその抗腫瘍薬に耐性を有する細胞亜群が比較的容易に生じやすくなる。そのため、複数の異なる作用機序を持つ抗腫瘍薬を組合わせて使用することにより、耐性発現を回避でき、ひいてはより良好な治療成績を得ることができると考えられる。その意味で、使用する抗腫瘍薬は交叉耐性の低い組み合わせを選ぶべきである。

**【0003】****【発明が解決しようとする課題】**

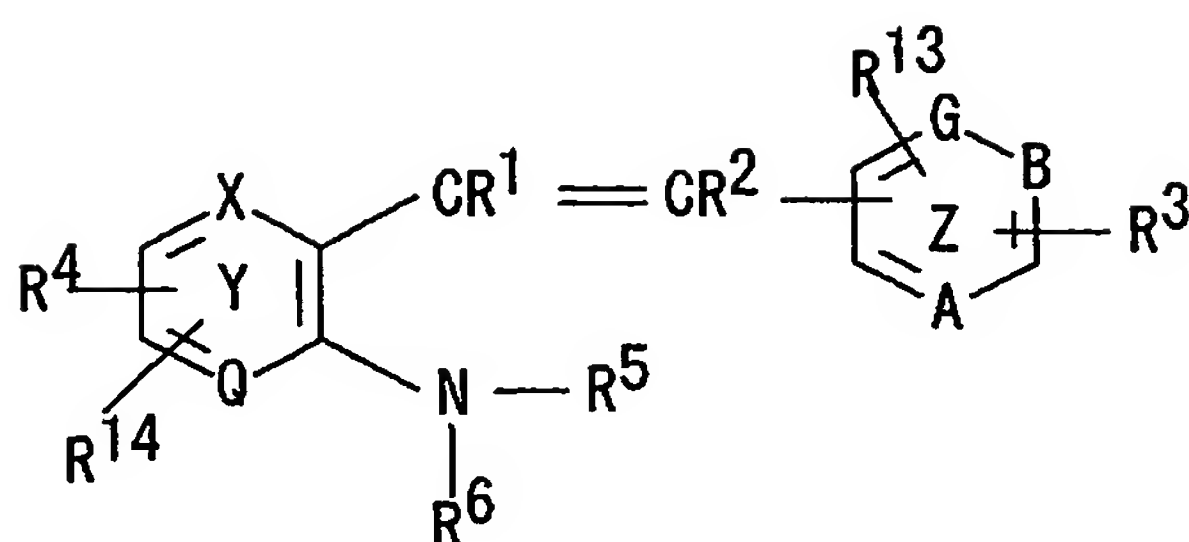
本発明者らは、より強力な抗腫瘍作用を示す抗腫瘍薬を得るべく鋭意研究を続けたところ、特定のアミノスチルバゾール誘導体またはその製薬的に許容される塩と他の抗腫瘍薬または放射線療法とを組み合わせることにより、優れた治療効果が得られることを見だし、本発明を完成した。

**【0004】****【課題を解決するための手段】**

即ち、本発明は、

(1) 式 (I) :

【化2】



[I]

[式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同一または異なって水素、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアシル、シアノまたは -COOR (R は水素または炭素数 1～6 のアルキル) であり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> は、同一または異なって水素、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 1～6 のハロゲノアルコキシ、炭素数 1～6 のアシル、炭素数 1～6 のアシルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、炭素数 1～6 のアシルアミノ、炭素数 1～6 のアミノアルコキシ、またはアルキル部分の炭素数が 1～6 のモルホリノアルコキシであるか、または R<sup>3</sup> と R<sup>13</sup> および R<sup>4</sup> と R<sup>14</sup> は独立してそれぞれ一緒になってメチレンジオキシを形成してもよく、

R<sup>5</sup> は、①水素、②ハロゲン、アミノ、炭素数 1～6 のモノアルキルアミノ、炭素数 1～6 のジアルキルアミノ、モルホリノ、炭素数 1～6 のアルコキシ若しくはヒドロキシで置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル、③ハロゲンで置換されていてもよい炭素数 2～6 のアルケニル、④炭素数 2～6 のアルキニル、または⑤炭素数 1～6 のアシルであり、

R<sup>6</sup> は、①炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよい炭素数 7～11 のアロイル、または②炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 1～6 のハロゲノアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ若しくはハロゲンで置換されていてもよい炭素数 6～10 の



アリールスルホニルであり、

A、B、G、QおよびXは、同一または異なってN、CH、N→OまたはN<sup>+</sup>-(R<sup>7</sup>)E<sup>-</sup>(ここに、R<sup>7</sup>は炭素数1～6のアルキルまたは炭素数7～14のアリーラルアルキル、E<sup>-</sup>はハロゲンイオン、塩素酸イオン、硝酸イオン等の陰イオンである)を表す。

但し、A、B、Gが同時にNである場合およびA、B、G、Q、Xが同時にCHである場合は除く。また、A、B、G、Q、XがN→OまたはN<sup>+</sup>-(R<sup>7</sup>)E<sup>-</sup>である場合、Y環のXまたはQの一方のみ、および/またはZ環のA、B、Gいずれか1つのみがN→OまたはN<sup>+</sup>-(R<sup>7</sup>)E<sup>-</sup>である。]

で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を含有する、他の抗腫瘍薬と組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬組成物；

#### 【0005】

好ましくは、他の抗腫瘍薬が白金化合物、トポイソメラーゼ作用薬、微小管作用薬および抗腫瘍抗生物質の中から選ばれる本発明の医薬組成物；

具体的には、他の抗腫瘍薬と同時に投与される、または他の抗腫瘍薬とともに含有する本発明の医薬組成物、あるいは他の抗腫瘍薬が逐次的に併用される、即ち他の抗腫瘍薬を投与した後、または前に投与される本発明の医薬組成物；

#### 【0006】

(2) 上記式(I)で示される化合物(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義)またはその製薬的に許容される塩を含有する製剤、および他の抗腫瘍薬を含有する製剤を含む、悪性腫瘍を処置するための併用投与用キット；および

#### 【0007】

(3) 上記式(I)で示される化合物(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、A、B、G、QおよびXは、前記と同意義)またはその製薬的に許容される塩を含有する、悪性腫瘍に対する放射線療法と組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬組成物、具体的には放射線療法を施すと同時に投与される、あるいは放射線療法を施す前または後に投与される医薬組成物；

に関する。

#### 【0008】

##### 【発明の実施の形態】

##### (1) 悪性腫瘍を処置するための医薬組成物

本発明医薬組成物の基本となるアミノスチルバゾール誘導体を表す式 (I) について以下、詳細に説明する。

式 (I) における「アルキル」としては、直鎖または分枝状の炭素数 1～6 のアルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、およびイソヘキシル等を挙げることができる。とりわけ、炭素数 1～3 のアルキルが好ましい。

「アルコキシ」としては、直鎖または分枝状の炭素数 1～6 のアルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等を挙げることができる。とりわけ、炭素数 1～3 のアルコキシが好ましい。

#### 【0009】

「アルケニル」としては、直鎖または分枝状の炭素数 2～6 のアルケニル、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、メタリル、プレニル、イソプレニル、1,1-ジメチルアリル等を挙げることができる。とりわけ、炭素数 2～4 のアルケニルが好ましい。

「アルキニル」としては、直鎖または分枝状の炭素数 2～6 のアルキニル、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、3-メチル-2-ブチニル等を挙げることができる。とりわけ、炭素数 2～4 のアルキニルが好ましい。

#### 【0010】

「アシル」としては、直鎖状または分枝状の炭素数 1～6 のアルカノイル、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、

イソバレリル、ピバロイル等を挙げることができる。これらはトリフルオロアセチル等のようにハロゲンで置換されていてもよい。とりわけ、炭素数2～4のアシルが好ましい。

「アロイル」としては、炭素数7～11のアロイル、例えばベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイル等を挙げることができる。とりわけ、ベンゾイルが好ましい。

アリールスルホニルの「アリール」としては、炭素数6～10のもの、例えばフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル等を挙げることができる。とりわけ、フェニルが好ましい。

#### 【0011】

「ハロゲン」としては、塩素、フッ素、臭素、ヨ素等を挙げることができる。

「ハロゲノアルキル」または「ハロゲノアルコキシ」とは、1つまたはそれ以上のハロゲンによって置換されているアルキルまたはアルコキシを意味する。

基：XおよびQにより規定される「Y」環としては、フェニル、ピリジル、ピラジニルを挙げることができる。とりわけ、置換基： $R^4$ および $R^{14}$ がともに水素であるフェニル、および置換基： $R^4$ または $R^{14}$ が水素以外の基である場合、それらがXおよび／またはQの位置に置換しているフェニルが好ましい。

基：A、GおよびBにより規定される「Z」環としては、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニルおよびそれらのN-オキシド体を挙げることができ、ピリジルが好ましい。その中でもとりわけ、置換基： $R^3$ および $R^{13}$ がともに水素である4-ピリジル、および置換基： $R^3$ または $R^{13}$ が水素以外の基である場合、 $R^3$ および $R^{13}$ のいずれかが3位に置換している4-ピリジル、およびそれらのN-オキシド体が好ましい。

#### 【0012】

式(I)において、 $R^1$ および $R^2$ がともに水素であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ が同一または異なって水素、炭素数2～4のアシル、ハロゲンまたはヒドロキシ、 $R^5$ が水素、ヒドロキシで置換された炭素数1～3のアルキル、または炭素数2～4のアシルであり、 $R^6$ が炭素数1～3のアルコキシで置換さ

れたフェニルスルホニルであり、Y環がフェニルであり、そしてZ環が4-ピリジルまたはそのN-オキシドである化合物またはその製薬的に許容される塩が、本発明に好適に使用される。

#### 【0013】

より好ましくは、式(I)において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がともに水素であり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>が同一または異なって水素、アセチル、フッ素またはヒドロキシであり、R<sup>5</sup>が水素、ヒドロキシで置換されたエチル、またはアセチルであり、R<sup>6</sup>がメトキシで置換されたフェニルスルホニルであり、Y環がフェニルであり、そしてZ環が4-ピリジルまたはそのN-オキシドである化合物またはその製薬的に許容される塩である。

#### 【0014】

さらに好ましくは、一般式(I)において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が水素であり、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>が(p-メトキシフェニル)スルホニル アミノ、N-アセチル-N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル] アミノまたはN-(ヒドロキシエチル)-N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル] アミノであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>13</sup>が同一または異なって水素、ヒドロキシ、アセチルオキシまたはフッ素であり、Z環が4-ピリジルまたはそのN-オキシドであり、かつ、R<sup>4</sup>およびR<sup>14</sup>が同一または異なって水素、ヒドロキシまたはメトキシであり、そしてY環がフェニルである化合物である。

#### 【0015】

本発明に用いられる化合物は、例えば国際公開公報95/27699号に記載の方法により製造することができる。

#### 【0016】

本発明に用いられる化合物(I)の製薬的に許容される塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩、または、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。また、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>がカルボキシの場合の塩としては、ナトリウム、カリウ

ム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。これらの塩は常法により、化合物（I）から調製することができる。

#### 【0017】

本発明では、

- ・ (E) - 4 - [2 - [2 - [N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン (化合物 1) およびその塩酸塩、
- ・ (E) - 4 - [2 - [2 - [N - アセチル - N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1 - オキシド (化合物 2) 、
- ・ (E) - 4 - [2 - [2 - [N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1 - オキシド (化合物 3) 、
- ・ (E) - 4 - [2 - [2 - [N - アセチル - N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン (化合物 4) 、
- ・ (E) - 4 - [2 - [2 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1 - オキシド (化合物 5) 、または
- ・ (E) - 4 - [2 - [2 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [(p - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン (化合物 6) が、最も好適に用いられ、とりわけ化合物 1、2 および 3 が好ましい。

#### 【0018】

本出願人は、抗癌作用を有するアミノスチルバゾール誘導体を見出し、特許出願し、既に特許を取得している（国際公開公報95/27699号：日本国特許第3080405号）。当該特許では、ここに記載し特許請求しているアミノスチルバゾール誘導体は優れた抗癌作用を有し、毒性も低く、経口投与可能な点で、各種の悪性腫瘍の治療剤として安全に使用できることが記載されているが、その作用機序については詳細に記載されていない。

#### 【0019】

式（I）で示される化合物は、微小管以外の作用点に作用して細胞分裂を阻害し、M期特異的にアポトーシスを誘導することが判明した。また、p53やp21、カ



スパーゼのようなアポトーシス関連蛋白質の活性を阻害してもその薬効にほとんど影響しなかった。特に感受性の低い細胞株や耐性細胞が得られていないためその耐性機構は不明であるが、そのこと自体耐性細胞の出現の頻度が低いことを予想させる。さらに、代謝の研究により、多くの部分は未変化体のまま排泄されることから、GSTやOSHのようなグルタチオンを利用する無害化機構にも影響されないことが明らかとなった。実際、アドリアマイシン、シスプラチン、タキソールといった代表的な抗腫瘍薬の耐性株に対し、式(I)で示される化合物は交叉耐性を示さず、有効に抗腫瘍活性を示した。

この意味において、式(I)で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を含有する本発明の医薬組成物は、代表的抗腫瘍薬に耐性を示す悪性腫瘍を有する患者を処置するために有用である。

#### 【0020】

上記のとおり、組合わせて使用する抗腫瘍薬は他方の抗腫瘍薬と交叉耐性が低いものでなければ目的の治療効果は望めない。

本発明に用いられる他の抗腫瘍薬は特に制限されないが、以上のことから、細胞内標的や代謝・無毒化経路の違いによつて交差耐性の出現頻度が非常に低いことが予想される次の抗腫瘍薬を、好適なものとして挙げることができる。

##### 1. 白金化合物、例えばシスプラチン(CDDP)、カルボプラチン；

白金化合物の作用点は二本鎖DNAの鎖間架橋である。耐性メカニズムは、HMG1などの白金化合物によるDNA損傷の修復能をもった蛋白質の発現亢進、多剤耐性因子MRPによるくみ出し、代謝系酵素（グルタチオン転移酵素とメタロチオネイン）による代謝無毒化、p53やp21等による核酸変異による細胞死誘導メカニズムの低下である。

#### 【0021】

##### 2. トポイソメラーゼ作用薬、例えばカンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、エトポシド；

作用点はDNAトポイソメラーゼであり、そのDNA再結合能の阻害によりDNA切断させる。耐性メカニズムは、多剤耐性因子MDR/MRPによるくみ出し、標的酵素(TopoIまたはTopoII)の構造変化や量的低下、p53やp21等による核



酸変異による細胞死誘導メカニズムの低下である。

【0022】

3. 微小管作用薬、例えばピンクリスチン、ビンブラスチン、ナベルビン、タキソール、タキソテール；

作用点は微小管であり、微小管に結合し重合または脱重合反応を阻害する。耐性メカニズムは、多剤耐性因子MDR/MRPによるくみ出し、微小管構成蛋白質(チューブリン)の変異やサブタイプの変化による標的結合能の減少である。

【0023】

4. 抗腫瘍抗生物質、例えばドキソルビシン(アドリアマイシン)、ブレオマイシン、シクロフォスファミド、アンスラサイクリン；

一般的に複数の作用点を持ち、その機序は必ずしも明確ではないが、ラジカルによるDNA損傷(ドキソルビシン、ブレオマイシン)、トポイソメラーゼ(ドキソルビシン)、RNA合成阻害(シクロホスファミド)などである。耐性メカニズムは、グルタチオン依存性無毒化(GSH、GST)、多剤耐性因子MDR/MRPによるくみ出しである。

【0024】

具体的には、本発明医薬組成物は他の抗腫瘍薬と同時に投与される、あるいは他の抗腫瘍薬と逐次的に併用される。

同時投与の場合、別個の製剤として同時に投与することもでき、また1つの製剤中に式(I)化合物またはその製薬的に許容される塩と他の抗腫瘍薬とを含有させることもできる。

逐次的併用とは、式(I)化合物またはその製薬的に許容される塩と他の抗腫瘍薬とを一定の時間間隔をあけて投与することを意味する。本発明では、式(I)化合物および他の抗腫瘍薬のいずれを先に投与してもよい。一定の時間間隔は通常、先に投与された抗腫瘍薬の動態によって決定される。例えば、式(I)化合物を先に投与する場合、細胞周期調節作用が無くなる一定濃度を切った時点から細胞周期の進行を考慮して時間間隔を決定する。

【0025】

本発明の医薬組成物は、治療学的有効量の他の抗腫瘍薬と組合わせて使用され

、通常、式（I）で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を製薬的に許容される担体または賦形剤と混合して調製される。本発明医薬組成物は経口または非経口的に投与することができる。

経口投与のための組成物としては錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などが挙げられる。かかる製剤は公知の方法によって調製され、担体または賦形剤として乳糖、でんぷん、ショ糖、ステアリン酸マグネシウムなどが用いられる。非経口投与のためには、例えば注射剤、坐剤、外用剤などとなることができ、注射剤としては例えば、静脈注射剤、皮下注射剤、筋肉内注射剤、点滴注射剤などとして用いられる。注射剤は通常適当なアンプルに充填されて提供される。坐剤としては例えば、直腸坐剤、膣坐剤等が挙げられ、外用剤としては例えば軟膏剤（クリームを含む）、経鼻投与製剤、経皮製剤等が挙げられる。

#### 【0026】

上記製剤における式（I）化合物またはその製薬的に許容される塩の含量は、製剤中、例えば0.1～99.5%、好ましくは0.5%～90%の含量から選ばれる。体表面積あたりの投与量は患者の年齢、性別、疾患の重篤度、併用する他の抗腫瘍薬の用量等により異なるが、通常、経口投与および静脈内投与の場合、0.1～1000mg/m<sup>2</sup>、好ましくは1～100mg/m<sup>2</sup>である。これを、他の抗腫瘍薬の有効量と組み合わせて投与する。

#### 【0027】

本発明医薬組成物は悪性腫瘍の処置に有効である。かかる悪性腫瘍としては、例えば肺癌、乳癌、消化器癌、前立腺癌、血液癌等が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0028】

##### （2）悪性腫瘍を処置するための併用投与用キット

本発明は別の態様として、式（I）で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を、他の抗腫瘍薬と組合わせて投与するための、悪性腫瘍を処置するための併用投与用キットを提供する。

上記のとおり、本発明の医薬組成物は製薬的に許容される担体または賦形剤と

混合して調製され、経口または非経口的に用いられる。調製された製剤は、別個に調製した他の抗腫瘍薬の製剤とともにキットとすることができる。そのようなキットには、各製剤が注射用粉末であるなら、それを用時調製するための希釈液等を含むことができる。そして、用時希釈液等を用いて、式(I)化合物と他の抗腫瘍薬とを一注射剤として投与することができる。また、本発明のキットは、式(I)化合物と他の抗腫瘍薬とを別個に、同時に、または時間間隔をおいて、同一患者に対して同一経路または異なった経路で投与する剤形としてそれぞれ別途製剤化した製剤を含むこともできる。

### 【0029】

(3) 放射線療法と組合わせて投与される悪性腫瘍を処置するための医薬組成物  
本発明はさらなる態様として、他の抗腫瘍薬と組合わせて投与されるだけでなく、放射線療法と組合わせて投与される医薬組成物をも提供する。

放射線療法における作用点は、DNAの物理的損傷および発生したラジカルによる化学的損傷であり、細胞周期には特に特異点はない。放射線療法の耐性メカニズムは、DNA修復系の活性化、p53やp21等による核酸変異による細胞死誘導メカニズムの低下、SOD等のラジカル消化機能の亢進が挙げられる。よって、本態様も交叉耐性の低い組合わせと考えられる。

具体的には、本発明医薬組成物は、放射線療法を施す前に投与するのが一般的であるが、放射線療法と同時に、または放射線療法を施した後に投与することもできる。例えば、本発明医薬組成物を1日1回の午前投与を5日間続行し、5日目の午後に放射線療法を施す。

### 【0030】

#### 【実施例】

以下に本発明を実施例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

### 【0031】

#### 実施例1

(E) - 4 - [ 2 - [ 2 - [ N - [ ( p - メトキシフェニル ) スルホニル ] アミノ ] フェニル ] エテニル ] ピリジン 1 - オキシド ( 化合物 3 ) およびシスプラ

## チンのインビトロにおける併用効果

化合物 3 およびシスプラチンの同時併用時および時間差併用時の併用効果をインビトロにおいて検討した。

化合物 3 は国際公開公報 95/27699 号に記載のようにして製造した。シスプラチン (CDDP; cis-platinum(II)diammine chloride) は Sigma から購入した。併用効果の分析方法としては、インビトロにおける抗腫瘍薬併用効果の分析に汎用されている Steel と Peckham により確立されたアイソボログラム (isobologram; G. Gordon Steel and Michael J. Peckham, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 5: 85-91, 1979; T. Okano, T. Ohnuma, James F. Holland, H. Phillip Koeffler and Han Jui, Investigational New Drugs, 1: 145-150, 1983) を用いて分析した。

### 【0032】

#### 1. Isobologram 分析方法の簡単な説明

薬物の併用効果を判定するための Isobologram 分析方法を図 1 を用いて簡単に説明する。詳細は、上記文献および「癌の研究」同文書院における 5. 感受性テスト 2. 併用療法の予測に記載されている。

##### 1-1 Isobologram の作成

併用効果を判定しようとする抗腫瘍薬 A および B それぞれの単独投与時における用量-作用曲線を作成し、それぞれの 50% 細胞増殖阻害作用 (IC<sub>50</sub>) を求める (図 1 A および図 1 B)。

図 1 A および図 1 B の用量-作用曲線から、DA、D'A、D''A、DB、D'B および D''B を読みとり、Isobologram (図 1 C) におけるモード I、モード II (A) およびモード II (B) の各曲線を作成する。モード I 曲線は D'A および D'B から導かれる。モード II (A) は D'A および D''B から導かれ、モード II (B) は D'B および D''A から導かれる。

### 【0033】

#### 1-2 Isobologram を用いた併用効果の判定方法

上記作成した図 1 C に便宜上、併用時のデータポイントとして Pa、Pb、Pc および Pd をプロットしたのが図 1 D である。



プロットしたデータポイントがモード I およびモード II に囲まれた部分 (図 1 Dにおける相加域(envelope of additivity)の位置)に入る場合(Pb)、すなわちIC<sub>50</sub>に必要な併用時の投与量が予想必要量と同等である時、二つの抗腫瘍薬は相加作用を示し、データポイントが相加域の左下に入る場合(Pa)、すなわち併用時の投与量が予想必要量以下である時、相乗作用を示すと判定される。

一方、データポイントが相加域の右上に入る場合、すなわち併用時の投与量が予想必要量以上である時には、相加以下(Pc: 正方形の内側で、併用した方が優れているが、相加作用以下の効果しか得られない)および拮抗域(protection, Pd: 正方形の外側で、併用より単独の方が優れている)であると判定される。

#### 【0034】

### 2. 実験方法

#### 2-1 化合物 3 およびシスプラチンそれぞれ単独投与時の用量-作用曲線の作成

化合物 3 およびシスプラチン (CDDP) をジメチルスルホキシド (DMSO: ナカライ テスク) に溶解した。化合物 3 の溶液について、0.22 から 0.01  $\mu\text{g/ml}$  まで 0.01  $\mu\text{g/ml}$  刻みの等差希釈系列溶液を 10% FBS 添加 D. MEM 培地 (ニッスイ) を用いて作製した。CDDP の溶液については、50.0、40.0、30.0、20.0、10.0、9.0、8.0、7.0、6.0、5.0、4.0、3.0、2.7、2.4、2.1、1.8、1.5、1.2、0.9、0.6、0.3、0.2、0.1  $\mu\text{g/ml}$  の希釈系列溶液を作製した。96 ウェル平板 (Falcon) にて 37°C、5% CO<sub>2</sub> で 1 日あるいは 2 日培養した WiDr ヒト結腸腺癌細胞 (American Type Culture Collection (Manassas, VA 20108 USA):  $3 \times 10^4$  cells/ml) 100  $\mu\text{l}$  に、上記により調製した両薬物の希釈液 100  $\mu\text{l}$  を添加した。薬物添加 24 時間後に平板の培地を除き、PBS (ニッスイ) で 2 回洗浄後、培地 200  $\mu\text{l}$  を加えてさらに 4 日間培養した。培養後 MTT 検定により両薬物の単独作用時の用量-作用曲線を作成し、IC<sub>50</sub> 値を求めた。

#### 【0035】

#### 2-2 化合物 3 および CDDP 併用時における化合物 3 の IC<sub>50</sub> 値の測定

0.3  $\mu\text{g/ml}$  から計 8 段階の 2 倍希釈系列とした化合物 3 の希釈溶液を作製した。WiDr ヒト結腸腺癌細胞を 1 日培養後、化合物 3 の希釈系列溶液 50  $\mu\text{l}$  および 10% FBS 添加 D. MEM 培地 150  $\mu\text{l}$  を添加し 24 時間培養した。得られた増殖培地 100  $\mu\text{l}$  と目的

濃度4.0、3.0、2.0、1.0、0.5、0.25、0.125の2倍濃度のCDDP溶液100 $\mu$ lを添加して24時間培養した。MTT検定により各濃度の組み合わせでの用量-反応曲線を作成した。また、化合物3とCDDPを入れ替えて同様の試験を実施した。それらの曲線から、50%増殖抑制を果たす濃度の組み合わせを得た。

### 【0036】

#### 3. 結果および考察

化合物3およびCDDP併用時のIC<sub>50</sub>値におけるIsobologramを図2に示す。化合物3にて24時間処理した後、CDDPを48時間処理した際の併用効果を図2Aに、CDDPにて24時間処理した後、化合物3を48時間処理した際の併用効果を図2Bに示している。

図2AおよびBは、化合物3とCDDPの投与順序にかかわらず、両者併用により相加的または相乗的な細胞増殖阻害作用が得られることを示している。これらの結果より、化合物3とCDDPを併用することによりそれぞれの薬剤の単独使用時よりも強い細胞増殖阻害作用を示すことが明らかとなった。

### 【0037】

#### 実施例2

(E)-4-[2-[2-[N-アセチル-N-[(p-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]フェニル]エテニル]ピリジン1-オキシド(化合物2)のマウス移植マウス単球性白血病P388に対する抗腫瘍作用の検討(化合物2とシスプラチンとの併用効果)

##### 1. 移植腫瘍

P388単球性白血病由来細胞は癌研究会・癌化学療法センターより購入した。凍結保存した腫瘍をDBA/2マウス(日本エスエルシー)に腹腔内移植し、腹部膨満が認められた時点で癌細胞を含む腹水を採取し試験に供した。

### 【0038】

#### 2. 使用薬物およびその調製法

##### 1) 試験薬物

国際公開公報95/27699号に記載のようにして化合物2を製造した。

##### 2) 対照薬物



シスプラチン(CDDP) はSigmaから購入した。

### 3) 薬物調製

化合物 2 を秤量後、メノウ製乳鉢に入れ細かくすりつぶした。そこへ0.5%メチルセルロース水溶液(M.C.)を少しずつ添加しながら、メノウ製乳棒でゆっくりと懸濁し10 mg/mlに調整し、さらにその懸濁液を規定濃度となるようにM.C.で希釈し、4℃で保存した。CDDPは生理食塩液を用いて溶解、希釈し、調製後すぐに試験に供した。化合物 2 のM.C.懸濁液は均一であること、また14日間冷所で安定であることが保証されている。

【0 0 3 9】

### 3. 使用動物と飼育条件

4週令の雄性DBA/2系マウス10匹(本実験に2匹使用)、および4週令の雄性CDF<sub>1</sub>系マウス(DBA/2×BALB/c)156匹を日本エスエルシーより購入し、1群6匹で使用した。動物は、室温21～25℃、湿度45～65%に保たれ、一定の照明時間(明期7:00～19:00、暗期19:00～7:00)に設定された飼育室にて餌(F-2、船橋農場)と水道水を自由に摂取できるようにして飼育した。購入した動物は1週間の馴化、検疫期間において試験に供した。

【0 0 4 0】

### 4. 試験方法

凍結保存したP388細胞をDBA/2系マウスの腹腔内に移植し、腹部膨満が認められた時点で癌細胞を含む腹水を採取した。採取した腹水を細胞数が $5 \times 10^6$  cells/mlとなるようにリン酸緩衝生理食塩液(PBS, pH7.4)で希釈調製し、マウスあたり0.2ml ( $1 \times 10^6$  cells/mouse)をCDF<sub>1</sub>系マウスの腹腔内に移植した。移植した翌日より薬物を体重10gあたり0.1mlとなるように投与した。

【0 0 4 1】

### 5. 薬物の投与経路

化合物 2 は経口投与、CDDPは腹腔内投与した。対照群は薬物の投与経路が異なることおよび投与スケジュールが複雑であることより無処置とした。

【0 0 4 2】

### 6. 投与スケジュール

腫瘍移植日の翌日を1日目とし、投与は以下の表1に示すように1日目あるいは2日目もしくは1日目と2日目に投与した。

【0043】

#### 7. 生存率の算出

米国国立癌研究所(NCI)のスクリーニングプロトコールに準じ、薬物投与群(T)と薬物非投与群(C)の生存日数中央値(MST: median survival time)からT/C(%)を求めた。

【0044】

#### 結果と考察

化合物2のマウス移植マウス単球性白血病P388に対する抗腫瘍作用についてCD DPと併用して検討した。得られた結果を表1に示す。

【0045】

【表 1】

表 1 マウス移植マウス単球性白血病 P 3 8 8 ネズミに対する  
CDDP と併用した化合物 2 の抗腫瘍活性

1 日目			2 日目			MST <sup>a)</sup>	T/C(%)	生存率 (50 日目)
処置	用量 (mg/kg)	投与 経路	処置	用量 (mg/kg)	投与 経路			
対照						10	—	0
化合物 2	25	p.o	—			12.5	125	0
化合物 2	50	p.o	—			13	130	0
化合物 2	100	p.o	—			16.5	165	0
—			化合物 2	25	p.o	13	130	0
—			化合物 2	50	p.o	13	130	0
—			化合物 2	100	p.o	15	150	0
CDDP	2.5	i.p	—			14.5	145	0
CDDP	5	i.p	—			17	170	0
CDDP	10	i.p	—			17	170	0
—			CDDP	2.5	i.p	15.5	155	0
—			CDDP	5	i.p	17	170	0
—			CDDP	10	i.p	17	170	0
化合物 2	25	p.o	—			16	160	0
+CDDP	2.5	i.p						
化合物 2	50	p.o	—			24	240	0
+CDDP	5	i.p						
化合物 2	100	p.o	—			29	290	2
+CDDP	10	i.p						
化合物 2	25	p.o	CDDP	2.5	i.p	17.5	175	0
化合物 2	50	p.o	CDDP	5	i.p	19.5	195	0
化合物 2	100	p.o	CDDP	10	i.p	27	270	2
CDDP	2.5	i.p	化合物 2	25	p.o	17	170	0
CDDP	5	i.p	化合物 2	50	p.o	21.5	215	1
CDDP	10	i.p	化合物 2	100	p.o	>50	>500	5

N=6; <sup>a)</sup>MST, 生存日数中央値

## 【 0 0 4 6 】

化合物 2 と CDDP は、1 日目あるいは 2 日目の単独投与において T/C 値が NCI のスクリーニングプロトコールで有効と判定される 125% と同等以上であったが、5 日目における生存例はいずれの薬物においても観察できなかった。その両者を併用すると、いずれの投与スケジュールにおいても化合物 2 および CDDP 単独群よりも併用群の方が高い T/C(%) 値を示し、1 日目に CDDP 10mg/kg、2 日目に化合物 2 を 100mg/kg を投与すると 50 日目においても 6 例中 5 例の生存が認められた。

臨床において抗腫瘍薬は単独で用いられることはなく、抗腫瘍効果を高め毒性を軽減することを目的に作用メカニズムの異なる他の抗腫瘍薬との併用が治療に用いられている。今回の結果より化合物 2 は CDDP と併用することにより単独投与より高い T/C(%) 値を示したことから、臨床においても併用効果が期待される。

#### 【0047】

##### 製剤例

##### 製剤例 1

##### 硬カプセル剤（ハードカプセル）

1 カプセル	220 mg 中
化合物 2	10 mg
乳糖	187 mg
微結晶セルロース	20 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg

上記成分の割合で秤量し、均一に混合した後、カプセル充填機を用いて 2 号カプセルを充填し、硬カプセルを製造した。

#### 【0048】

##### 製剤例 2

顆粒剤	顆粒 1 g 中
化合物 1	10 mg
乳糖	880 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	70 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	40 mg

上記成分を均一に混合し、練合した後に造粒機で直径 0.7 mm に造粒し、顆粒剤を製造した。

#### 【0049】

##### 製剤例 3

硬カプセル剤	220 mg 中
化合物 2	10 mg
シスプラチン	1 mg

乳糖	186 mg
微結晶セルロース	20 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg

上記成分の割合で秤量し、均一に混合した後、カプセル充填機を用いて2号カプセルに220 mgを充填し、硬カプセルを製造した。

#### 【0050】

##### 製剤例4

顆粒剤	1 g 中
化合物3	10 mg
シスプラチン	1 mg
乳糖	879 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	70 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	40 mg

#### 【0051】

##### 【発明の効果】

本発明は、特定のアミノスチルバゾール誘導体またはその製薬的に許容される塩を含有する、化学療法および／または放射線療法と組み合わせて投与される、悪性腫瘍を処置するための医薬組成物に関する。本発明医薬組成物は、それぞれの単独投与よりも高い抗腫瘍作用を有している。よって、本発明は、市販の抗腫瘍薬と併用することより、臨床におけるより良好な有用性が期待できる。

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】 薬物AおよびBの併用について相加域を計算する手法、および実際のデータの分析方法を示すグラフである。

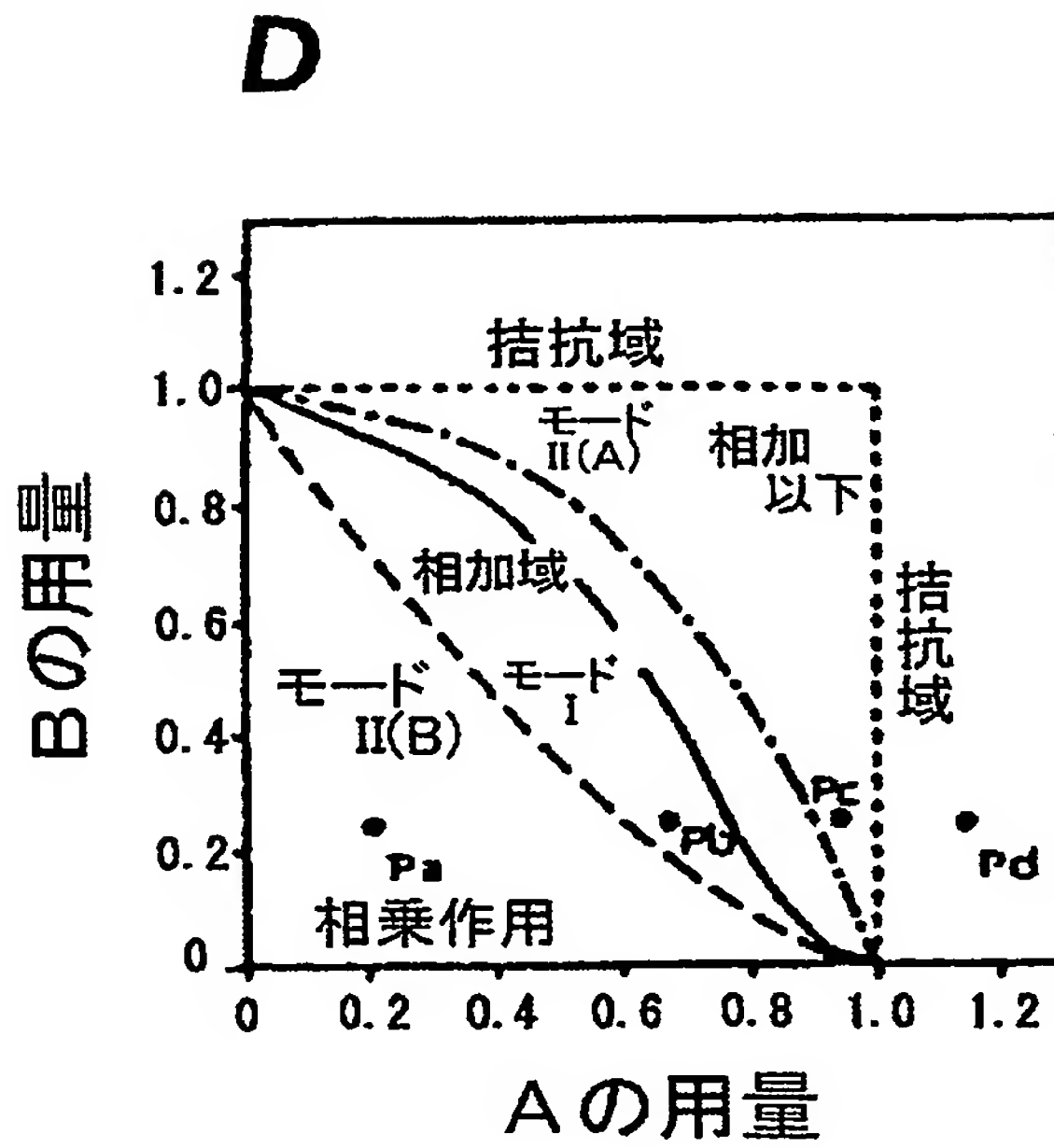
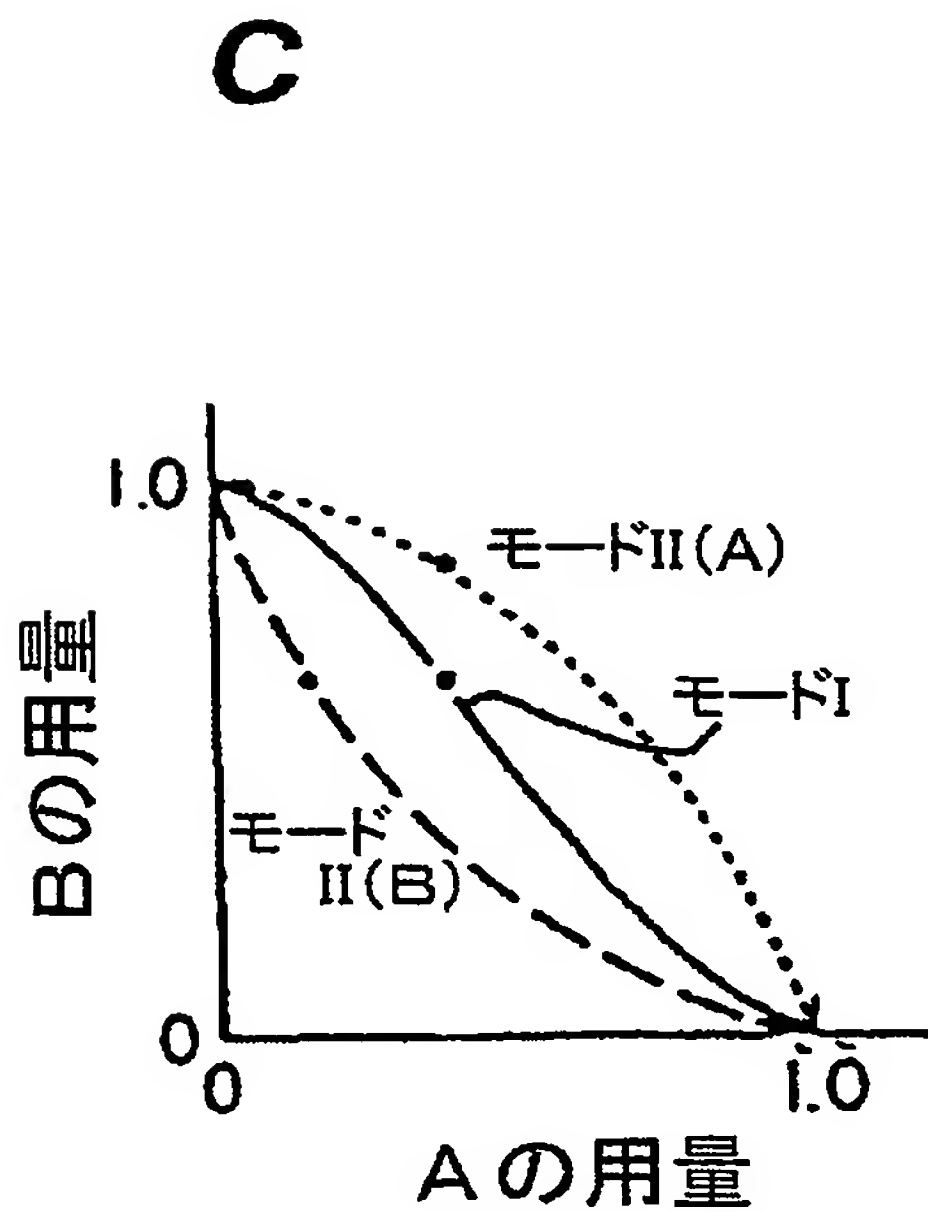
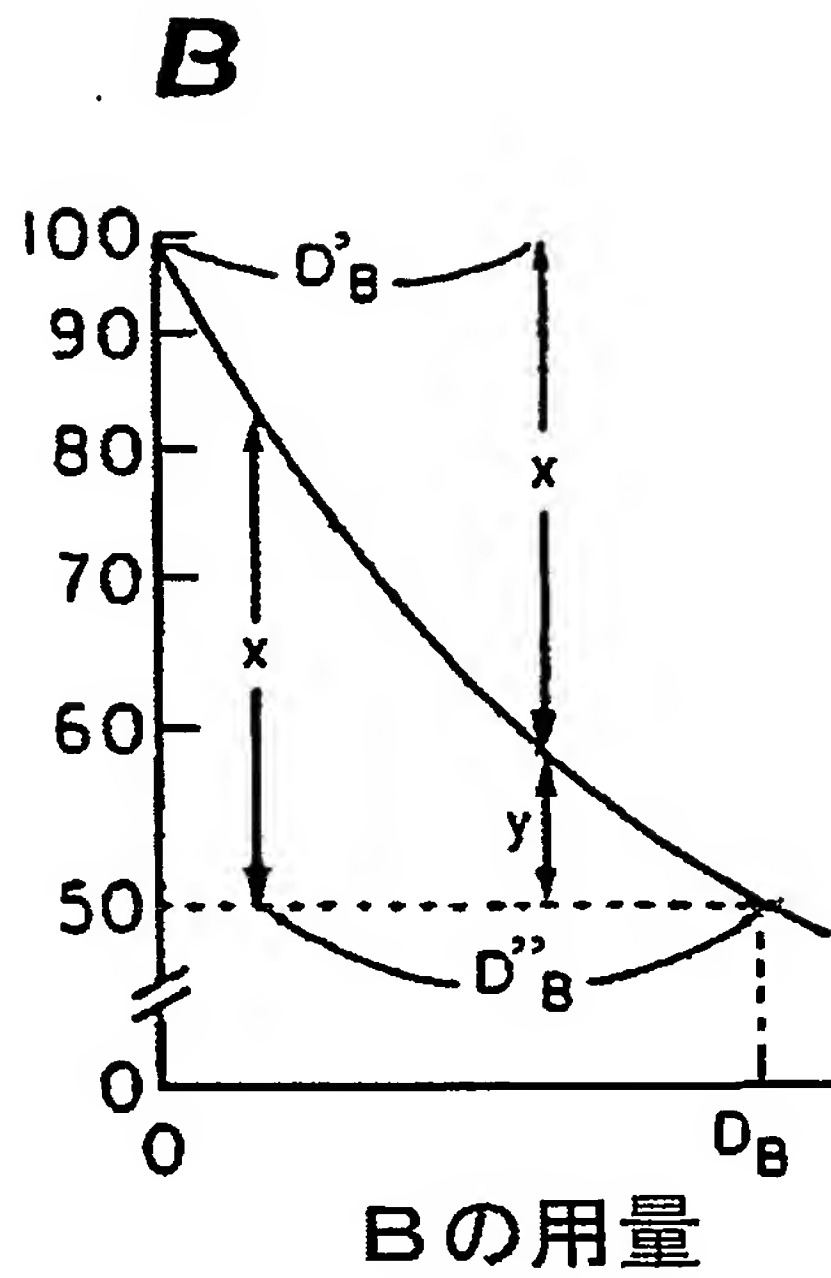
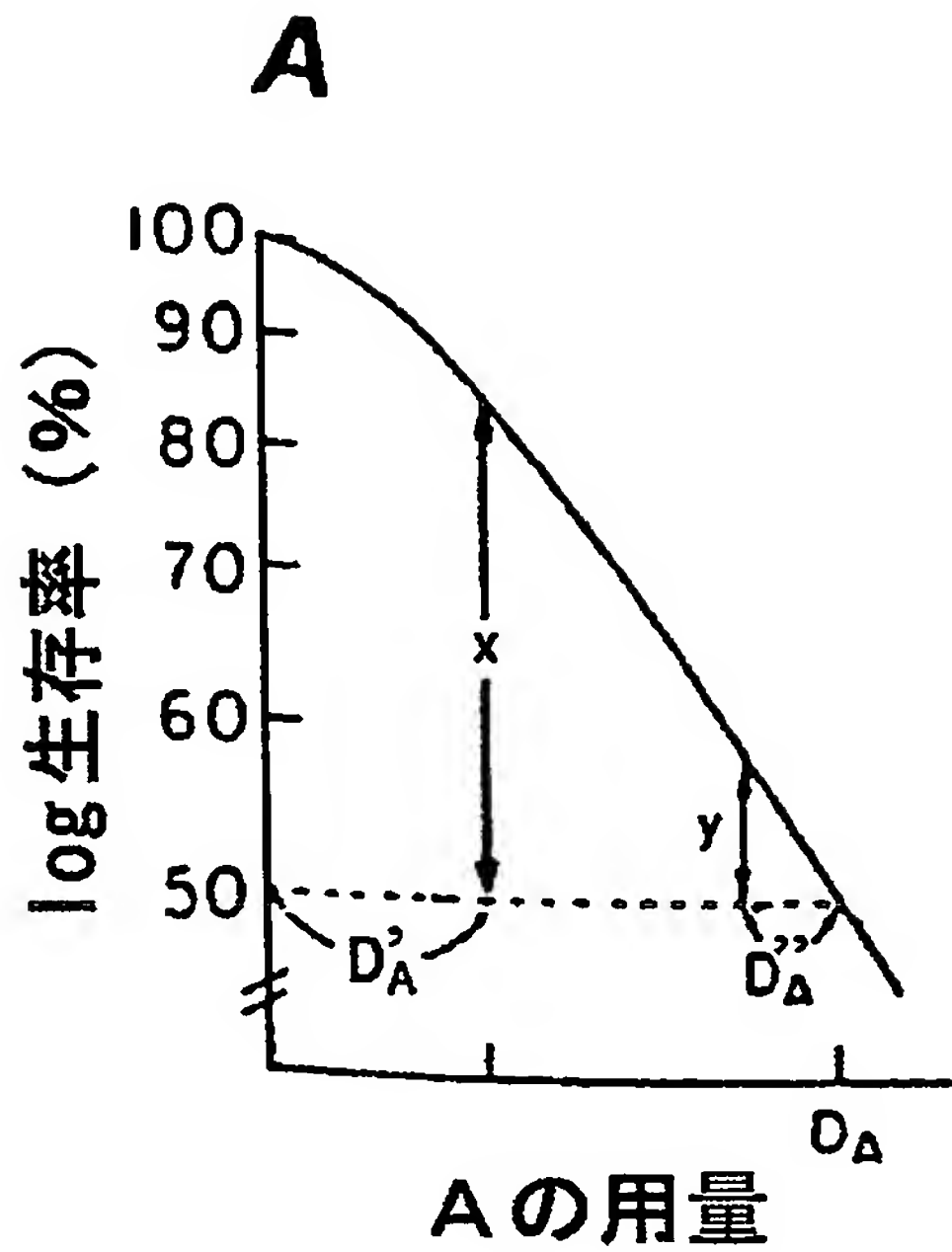
【図2】 化合物3およびCDDP併用投与における相加的または相乗的な細胞増殖阻害作用を示すグラフである。図中、実線(—)はモードI、点線(…)はモードII：化合物3、破線(--)はモードII：CDDPの相加曲線をそれぞれ示す。プロット(●)は、様々な濃度の組み合わせで実施した併用投与における用量-反応曲線から求めた50%増殖抑制時の化合物3とCDDPとの濃度の組み合わせをそれぞれ単独投与時のIC<sub>50</sub>との相対値として求め、グラフ中に示したもので

ある。Aは化合物3を先に投与した場合、BはCDDPを先に投与した場合のグラフである。



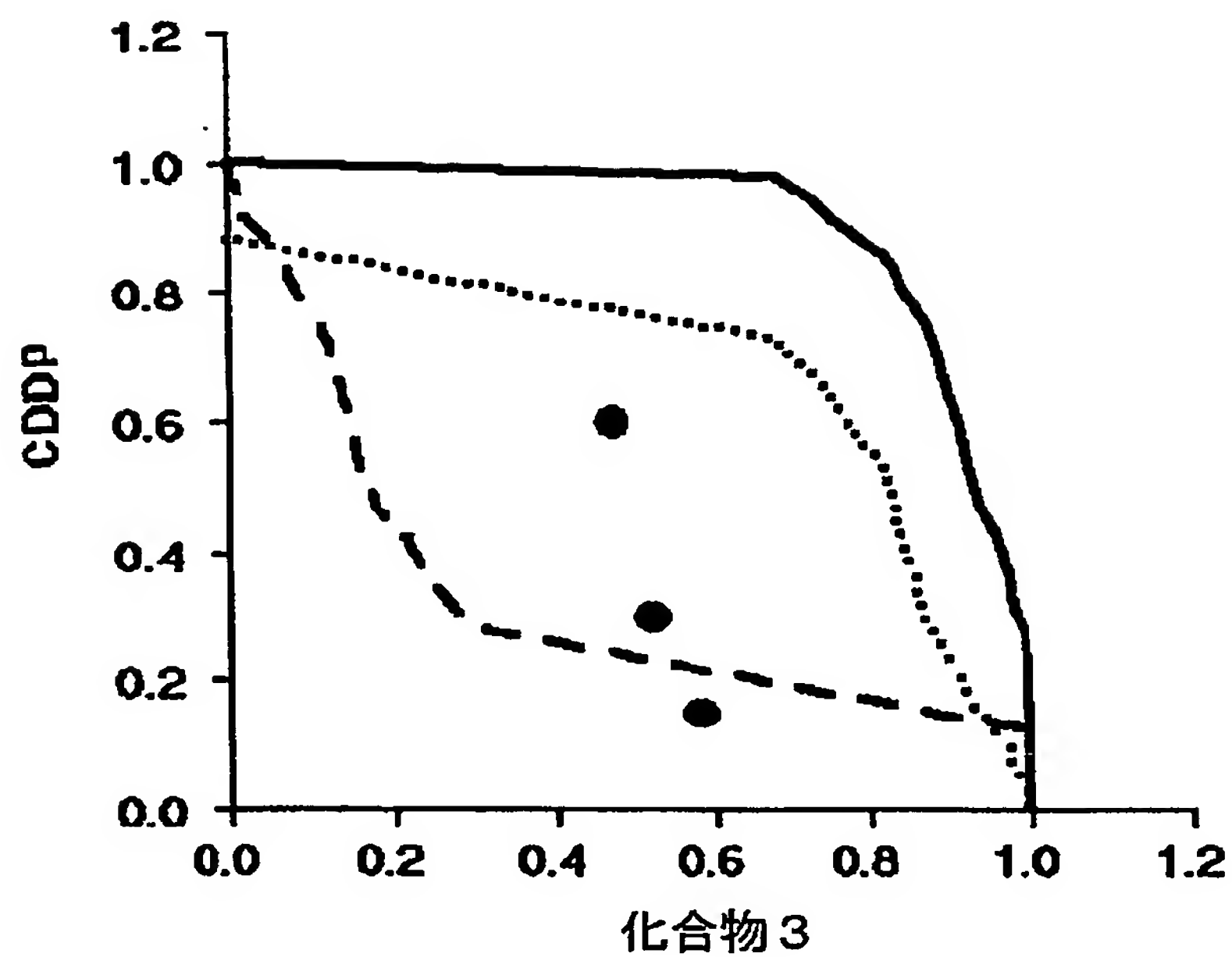
【書類名】 図面

【図 1】

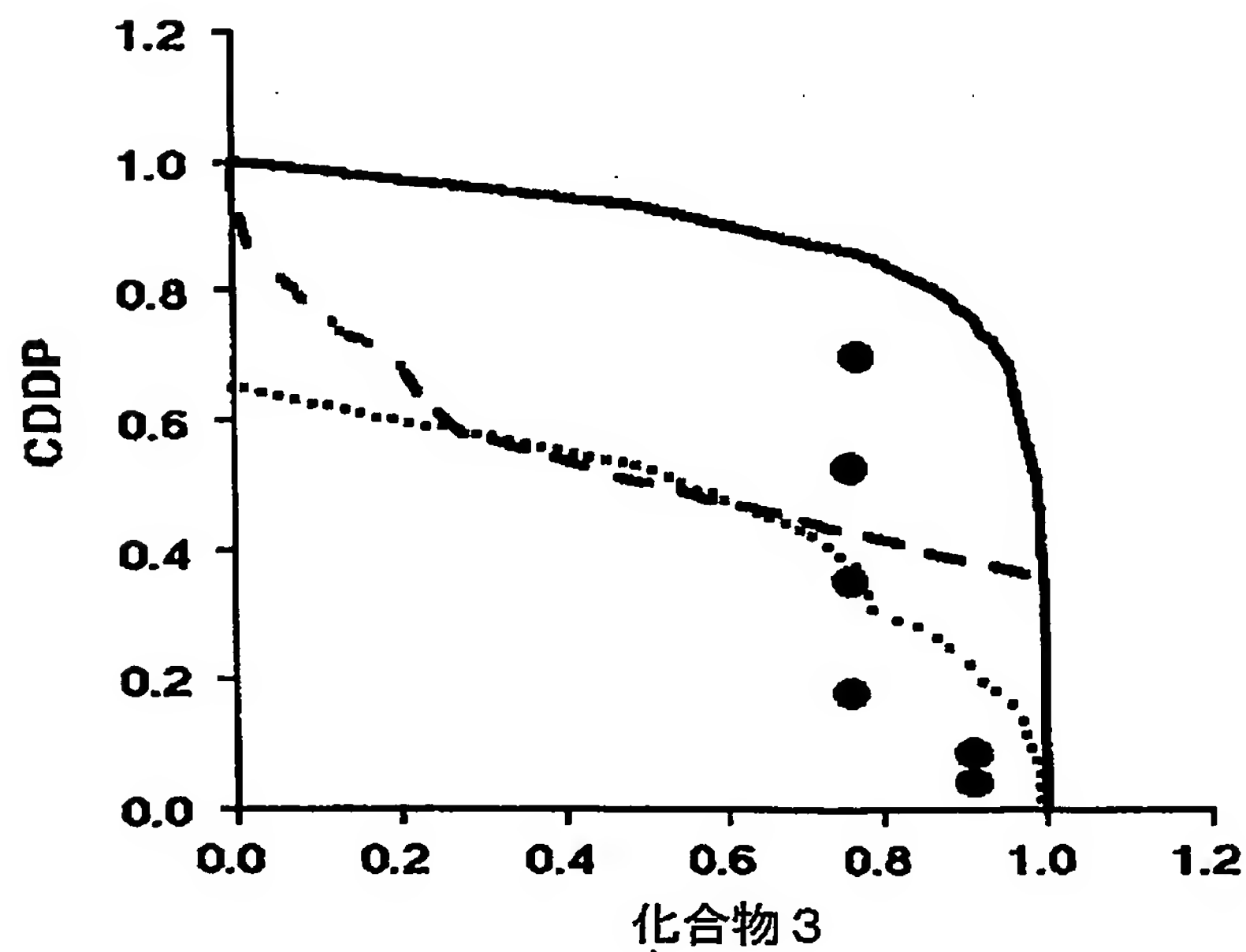


【図 2】

A



B



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 良好な抗腫瘍製剤を提供する。

【解決手段】 特定のアミノスチルバゾール誘導体またはその製薬的に許容される塩を含有する、化学療法および／または放射線療法と組み合わせて投与される、悪性腫瘍を処置するための医薬組成物に関する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 6 1 2 2 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 9 9 1 1 8 5 3 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 9 年 7 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

愛知県名古屋市昭和区八事本町 1 0 0 番地 3 2

氏 名

有限会社デ・ウエスタン・セラピテクス研究所

特願 2 0 0 2 - 2 6 1 2 2 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 4 1 5 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地

氏 名

日本新薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**